

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 493/00		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/58534
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. November 1999 (18.11.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03159			(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 7. Mai 1999 (07.05.99)			
(30) Prioritätsdaten: 198 20 599.6 8. Mai 1998 (08.05.98) DE			
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBF) [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE).			
(72) Erfinder; und			Veröffentlicht
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): HOEFLER, Gerhard [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). LEIBOLD, Thomas [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE).			<i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(74) Anwälte: BOETERS, Hans, D. usw.; Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).			
(54) Title: EPOTHILONE DERIVATIVES, A METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND THEIR USE			
(54) Bezeichnung: EPITHILONDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG			
(57) Abstract			
The invention relates to epothilone derivatives, a method for the production thereof, and to their use for producing medicaments and plant protection products.			
(57) Zusammenfassung			
Die vorliegende Erfindung betrifft Epothilonederivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Pflanzenschutzmitteln.			

BEST AVAILABLE COPY

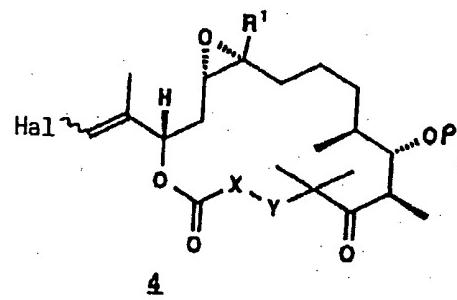
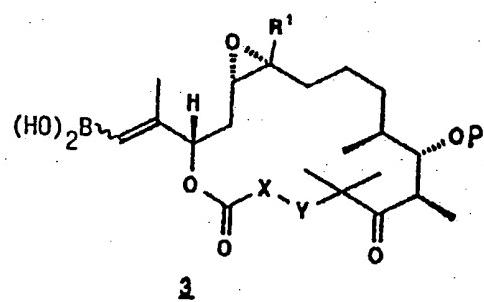
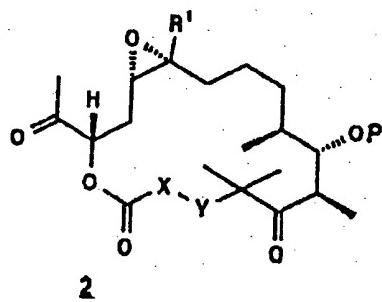
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

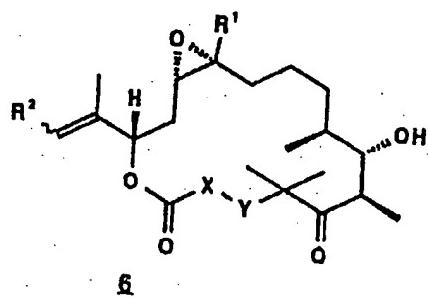
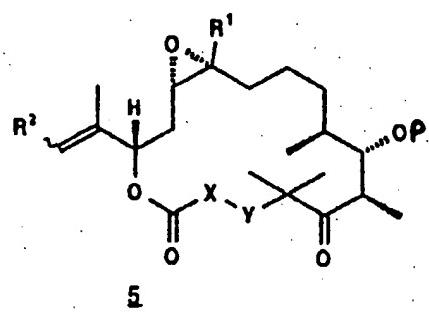
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**Epothilonderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren
Verwendung**

Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein Epothilonderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Pflanzenschutzmitteln. Insbesondere betrifft die Erfindung Epothilonderivate der nachfolgend dargestellten allgemeinen Formeln 2 bis 6 sowie deren Verwendung als Arzneimitteln und Pflanzenschutzmittel.





In den vorstehenden Formeln bedeutet:

R^1 = ein H-Atom oder eine C₁- bis C₈-Alkylgruppe, vorzugsweise eine C₁- bis C₆-Alkylgruppe, besonders bevorzugt eine C₁- bis C₄-Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe,

R^2 = ein monocyclischer Aromat, wie ein 5- oder 6-gliedriger Aromat (wie ein Phenylring) oder eine Vinylgruppe, die durch ein, zwei, drei, vier oder fünf, insbesondere ein oder zwei Halogenatome und/oder OR⁴- und/oder NR⁵R⁶-Gruppen und/oder Alkyl- und/oder Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen in ortho- und/oder meta- und/oder para-Stellung substituiert sein können, worin R⁴, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander dieselbe Bedeutung wie R^1 haben, aber von R^1 unabhängig sind, oder

R^2 = ein monocyclischer 5- oder 6-gliedriger Heteraromat, der eines oder mehrere, insbesondere ein oder zwei O- und/oder N- und/oder S-Atome im Ring aufweisen kann und/oder OR⁴- und/oder NR⁵R⁶-Gruppen und/oder Alkyl- und/oder Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen als Substituenten aufweisen kann, worin R⁴, R⁵ und R⁶ wie vorstehend definiert sind. Insbesondere werden bei der Definition von R^2 C₁-C₆ Alkyl-, bzw. C₂-C₆ Alkenyl- und Alkinylgruppen, insbesondere C₁-C₄ Alkyl-, bzw. C₂-C₄ Alkenyl- und Alkinylgruppen bevorzugt. Als Alkylgruppen werden besonders Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylgruppen und als Heteroaromaten 6-gliedrige Heteroaromaten bevorzugt,

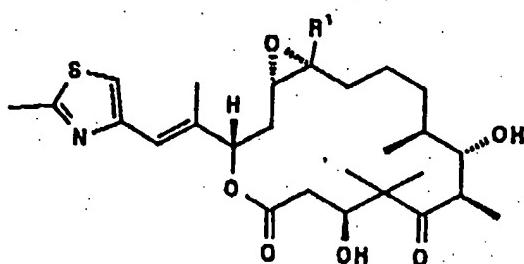
Hal = ein Halogenatom wie Br oder I,

X-Y = eine Gruppe der Formel -CH₂CH-OP oder -CH=CH-, und

P = eine Schutzgruppe wie TMS.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können wie folgt hergestellt werden:

Verbindungen der Formel (2) können dadurch hergestellt werden, daß Verbindungen der Formel (1)



wie in der DE 195 42 986 beschrieben, umgesetzt werden, wobei die Reste wie vorstehend definiert sind. Insbesondere können dabei die folgenden Bedingungen (i), (iii) und gegebenenfalls (nach (i)) auch (ii) eingesetzt werden:

- (i) (a) O_3 in einem Lösungsmittel wie CH_2Cl_2 , und
 (b) reduktive Aufarbeitung, z.B. mit Me_2S ;
- (ii) (a) $(CH_3CO)_2O$, HCO_2H , NET_3 , DMAP;
 (b) DBU; und
 (c) $MeOH$, NH_3 ; und
- (iii) Me_3SiCl , NET_3 .

Verbindungen der Formel (3) sind dadurch zugänglich, daß eine Verbindung der Formel (2) mit einer Verbindung der Formel $HC[B(OR)_2]_3$, wie Tris(ethylendioxyboryl)methan, umgesetzt wird. Dabei kann R eine wie vorstehend definierte Alkyl- oder Alkenylgruppe sein.

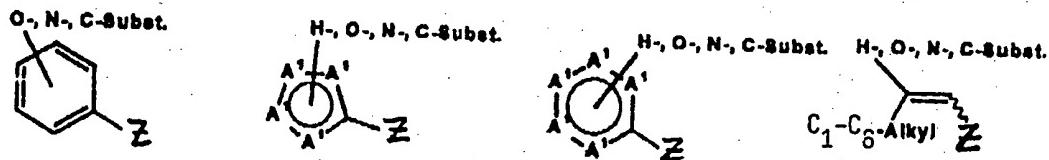
Bei der Umsetzung kommt gegebenenfalls eine starke Base, wie eine C_1-C_4 -Alkyl-Li-Verbindung (wie Butyllithium) oder eine Di- C_1-C_4 -alkylamin-Li-Verbindung (wie eine Dimethylaminlithiumverbindung) zum Einsatz. Die Umsetzung wird in der Regel bei

tiefen Temperaturen wie z.B. bei Temperaturen von weniger als von -30 °C, vorzugsweise bei Temperaturen von weniger als -50 °C, besonders bevorzugt bei Temperaturen von mindestens -78 °C durchgeführt. Weitere Reaktionsbedingungen können D. Schummer, G. Höfle in *Tetrahedron* 1995, 51, 11219 entnommen werden.

Beispielsweise wird eine Verbindung der Formel (2) mit Tris-(ethylendioxyboryl)methan und Butyllithium bei -78 °C zu einer Verbindung der Formel (3) umgesetzt.

Aus einer Verbindung der Formel (3) kann durch Umsetzung mit N-Jod- oder N-Bromsuccinimid, gegebenenfalls in einem polaren Lösungsmittel, wie Acetonitril, eine Verbindung der Formel (4) hergestellt werden. Weitere Reaktionsbedingungen können der folgenden Literaturstelle entnommen werden: N.A. Petasis, I.A. Zavialor, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 567.

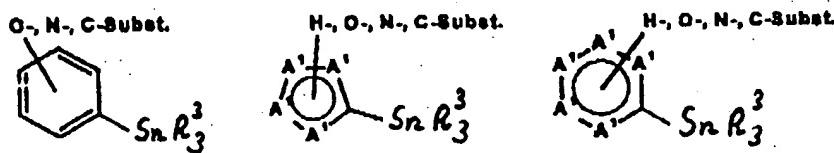
Zur Herstellung einer Verbindung der Formel (5) kann eine Verbindung der Formel (3) im Rahmen einer Suzuki-Kopplung mit einer Verbindung der Formel R²-Z umgesetzt werden, wobei R² die vorstehend angegebenen Bedeutungen hat und Z ein Halogenatom oder eine Gruppe der Formel -OSO₂CF₃, -CH=CHI, -CH=CHOSO₂CF₃ sein kann. Insbesondere kann die Gruppe R²-Z die folgenden Strukturen aufweisen:



worin A¹ O, S, N oder C-Atome darstellt und die Substituenten O-, N- und C- den vorstehend beschriebenen Gruppen OR⁴⁻, NR⁵R⁶⁻, und Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen entsprechen.

Insbesondere werden C₁-C₆ Alkyl-, bzw. C₂-C₆ Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen, insbesondere C₁-C₄ Alkyl-, bzw. C₂-C₄ Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen als Substituenten „C“ bevorzugt. Als Alkylgruppen werden besonders Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylgruppen bevorzugt.

Alternativ kann eine Verbindung der Formel (5), dadurch hergestellt werden, daß eine Verbindung der Formel (4) durch eine Stille-Kupplung mit R²-SnR³ umgesetzt wird, wobei R² wie vorstehend definiert ist und R³ eine C₁- bis C₆-Alkylgruppe, vorzugsweise eine C₁- bis C₄-Alkylgruppe und besonders bevorzugt eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe ist. Außerdem kann die Verbindung R²-SnR³ eine der folgenden Strukturen aufweisen:



worin die Reste und Substituenten wie vorstehend definiert sind.

Erfindungsgemäß kann weiter eine Verbindung der Formel (6), dadurch hergestellt werden, daß von der Verbindung der Formel (5) die Schutzgruppe z.B. mit einer schwachen Säure, wie Zitronensäure oder Verbindungen wie TBAF, Pyridin x HF, entfernt wird. Gegebenenfalls kann dabei als Lösungsmittel ein Alkohol, wie Methanol, eingesetzt werden, wobei die Temperatur vorzugsweise auf Werte von z.B. 40 bis 60 °C, bevorzugt etwa 50 °C, eingestellt wird.

Insgesamt kann die Verbindung der Formel (6) durch die vorstehend beschriebenen Schritte (Epothilon A oder B → (2) → (3) →

(4) → (5) → (6) oder Epothilon A oder B → (2) → (3) → (5) → (6)) hergestellt werden.

Weiter werden erfindungsgemäß Arzneimittel offenbart, die mindestens eine der Verbindungen (2), (3), (4), (5) oder (6) und gegebenenfalls übliche Träger, Verdünnungsmittel und Adjuvantien enthalten.

Insbesondere können derartige Verbindungen auch als Cytostatica und für den Pflanzenschutz in der Landwirtschaft und/oder Forstwirtschaft und/oder im Gartenbau eingesetzt werden, wobei sie gegebenenfalls zusammen mit einem oder mehreren üblichen Trägern, Adjuvantien und/oder Verdünnungsmitteln verwendet werden.

Beispiele

Synthese der Ketonederivate 2

Detaillierte Beschreibung siehe DE 195 42 986 A1.

Synthese der Alkenylboronsäurederivate 3

(s. auch D. Schummer, G. Höfle *Tetrahedron* 1995, 51, 11219)

Typisches Beispiel ($R^1 = H$, $X-Y = CH_2CHOTMS$):

Tris(ethylendioxyboryl)methan (0,30 g, 1,5 mmol) wurde in CH_2Cl_2/THF (1:1; 4 ml) gelöst vorgelegt und unter Inertgas auf $-78^\circ C$ gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde innerhalb von 10 min Butyllithium (1,6 M-Lsg in Hexan; 0,73 ml, 1,2 mmol) zugeropft. Nach 2 h wurde Keton 2 (81 mg, 0,15 mmol) in CH_2Cl_2/THF (1:1; 2 ml) zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und 17 h lang gerührt. Nach Versetzen mit MeOH (2 ml) wurde die klare Reaktionslösung mittels präparativer HPLC (Lichro-

prep RP-18, CH₃CN/H₂O 75 : 25) gereinigt. Es wurden 57 mg (65 %) Alkenylboronsäure 3 als E/Z-Isomerengemisch (6 : 4) erhalten.

Ausgewählte typische Daten: LC-MS (ESI-MS): 585 (M⁺ + H); ¹H-NMR: (300 MHz, CD₃OD): E-Isomer: 1,91 (s, 3H), 5,16 (d, 1H, 10Hz), 5,49 (s, 1H), Z-Isomer; 1,85 (d, 3H, 1,1 Hz), 4,93 (s, 1H), 5,26 (d, 1H, 9,6 Hz)

Synthese der Iodvinylderivate 4

(s. auch N.A. Petasis, I.A. Zavialor, Tetrahedron Lett. 1996, 37, 567)

Typisches Beispiel (R¹ = H, X-Y = CH₂CHOTMS):

Bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von Alkenylboronsäure 3 (12 mg, 21 µmol; E/Z 9:1) in CH₃CN (150 µl) unter Inertgas und Lichtausschluß mit N-Iodsuccinimid (6,0 mg, 27 µmol) versetzt und 3 h gerührt. Nach Einengen wurde der Rückstand mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 95:5) gereinigt. Es wurden 9 mg (66 %) des Iodvinyl-Derivats 4 als E/Z-Isomerengemisch (9:1) isoliert.

Ausgewählte typische Daten: LC-MS (ESI-MS): 667 (M⁺ + H); ¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): E-Isomer: 1,82 (d, 3H, 1,1 Hz), 5,36 (d, 1H, 11 Hz), 6,43 (s, 1H), Z-Isomer: 1,84 (d, 3H, 1,1 Hz), 5,54 (d, 1H, 10,5 Hz), 6,09 (s, 1H)

Suzuki-Kupplung der Alkenylboronsäure 3

(s. auch A. Suzuki, Acc. Chem. Res. 1982, 15, 178; A. Torrado, S. Lopez, R. Alvarez, A. R. De Lera Synthesis, 1995, 285)

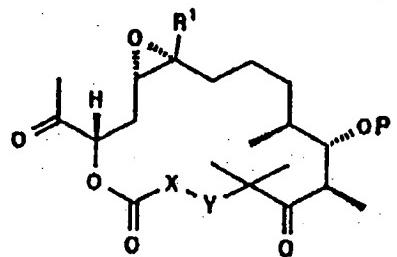
Typisches Beispiel ($R^1 = H$, $X-Y = \text{CH}_2\text{CHOTMS}$, $R^2 = \text{Ph}$):

Eine Lösung von Alkenylboronsäure 3 (12 mg, 21 μmol ; E/Z 2: 8) und Thalliummethanolat (2M-Lsg in EtOH; 12 μl , 24 μmol) in THF (150 μl) wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt, dann eine Lösung von Phenyliodid (4,0 μl , 6,0 mg, 29 μmol) und Tetra-kis(triphenylphosphino)palladium (7,1 mg, 6,2 μmol) in THF (150 μl) in 30 min zugetropft und erneut 30 min gerührt. Nach Reinigung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 95 : 5) wurde das phenyanaloge Epothilon 5 (10 mg, 79 %, E/Z 2 : 8) als farbloser Feststoff erhalten.

Ausgewählte typische Daten: LC-MS (ESI-MS): 617 ($M^+ + H$); ^1H -NMR: (300 MHz, CDCl_3): E-Isomer: 1,87 (d, 3H, 1,4 Hz), 5,35 (d, 1H, 10,7 Hz), 6,54 (s, 1H), Z-Isomer: 1,80 (d, 3H, 1,5 Hz), 5,61 (d, 1H, 10,2 Hz), 6,41 (s, 1H)

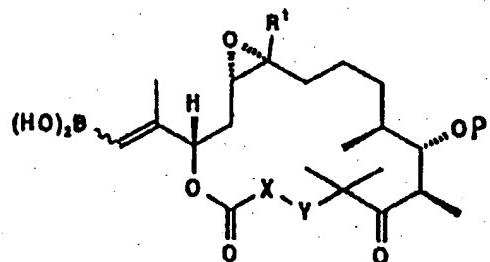
Stille-Kupplung der Iodvinyldeivate 4

(s. auch K.C. Nicolaou, Y. He, F. Roschangar, N. P. King, D. Vourloumis, T. Li Angew. Chem. 1998, 110, (1/2), 89)

Patentansprüche**1. Epothilononderivat der Formel (2)**

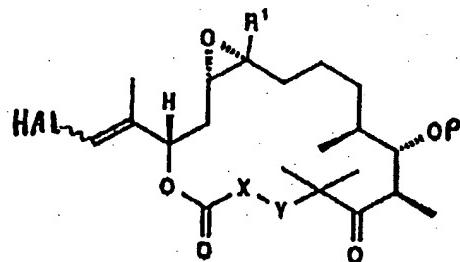
worin R¹ ein H-Atom oder eine C₁- bis C₈-Alkylgruppe,
X-Y eine Gruppe der Formel -CH₂CH-OP oder -CH=CH-, und
P eine Schutzgruppe ist.

2. Epothilonederivat der Formel (3)



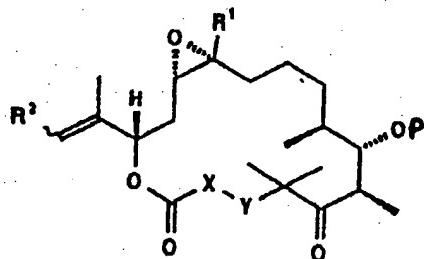
worin die Reste wie in Anspruch 1 definiert sind.

3. Epothilonederivat der Formel (4)



worin die Reste R¹, X-Y und P wie in Anspruch 1 definiert sind,
und Hal ein Halogenatom wie Br oder J ist.

4. Epothilonederivat der Formel (5)

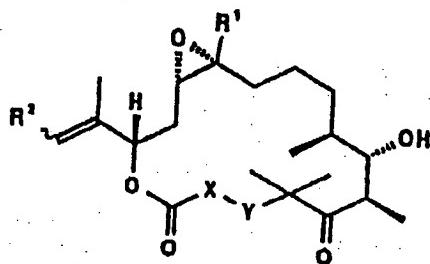


worin die Reste R¹, X-Y und P wie in Anspruch 1 definiert sind
und

R² ein monocyclischer Aromat oder eine Vinylgruppe ist, die
durch Halogenatome und/oder OR⁴⁻ und/oder NR⁵R⁶⁻ und/oder Al-
kyl-, Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen in ortho- und/oder

meta- und/oder para-Stellung substituiert sein können, oder ein monocyclischer 5- oder 6-gliedriger Heteraromat ist, der eines oder mehrere O- und/oder N- und/oder S-Atome im Ring aufweisen kann und/oder OR⁴- und/oder NR⁵R⁶- und/oder Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen als Substituenten aufweisen kann, wobei die Reste R⁴, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander wie R¹ in Anspruch 1 definiert sind, aber von R¹ unabhängig sind.

5. Epothilonederivat der Formel (6)



worin die Reste wie in Anspruch 4 definiert sind.

6. Epothilonederivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R¹, R⁴, R⁵ und R⁶ ein H-Atom oder eine C₁- bis C₆-Alkylgruppe, vorzugsweise eine C₁- bis C₆-Alkylgruppe ist.

7. Epothilonederivat nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Substituenten des monocyclischen Aromaten und/oder Heteroaromaten C₁₋₆-Alkyl- bzw. C₂₋₆-Alkenyl bzw. C₂₋₆-Alkinylgruppen, vorzugsweise C₁₋₄-Alkyl- bzw. C₂₋₄-Alkenyl bzw. C₂₋₄-Alkinylgruppen sind und die Halogenatome Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome sind.

8. Epothilonederivat nach einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Aromat bzw. Heteroaromat 1, 2 oder 3 Substituenten und der Heteroaromat 1, 2 oder mehr und insbesondere 1, 2, 3, oder 4 Heteroatome aufweist.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (3), dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (2) mit einer Verbindung der Formel $\text{HC}[\text{B}(\text{OR})_2]_3$ umgesetzt wird, wobei die Reste wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert sind und R wie R^1 definiert aber von R^1 unabhängig ist.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (4), dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (3) mit N-Iod- oder N-Bromsuccinimid umgesetzt wird und die Reste wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert sind.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (5), dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (3) durch eine Suzuki-Kopplung mit einer Verbindung der Formel $\text{R}^2\text{-Z}$ umgesetzt wird, wobei R^2 wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert ist und Z ein Halogenatom oder eine Gruppe der Formel $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH=CHI}$, $-\text{CH=CHSO}_2\text{CF}_3$ sein kann.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (5), dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (4) durch eine stillen Kupplung mit $\text{R}^2\text{-SNR}^3$, umgesetzt wird, wobei R^2 wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert ist und R^3 eine C_1 - bis C_6 -Alkylgruppe, vorzugsweise eine C_{1-4} -Alkylgruppe, besonders bevorzugt eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe ist.

13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (6), dadurch gekennzeichnet, daß von einer Verbindung der Formel (5) die Schutzgruppe entfernt wird.

14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (6), dadurch gekennzeichnet, daß es die Verfahrensstufen umfaßt, die in den Ansprüchen 9, 10, 11 oder 12 und 13 offenbart sind, wobei die Reste wie in den vorstehenden Ansprüchen definiert sind.

15. Arzneimittel, das mindestens eine der in den Ansprüchen 1 bis 8 beschriebenen Verbindungen und gegebenenfalls übliche Träger, Verdünnungsmittel und/oder Adjuvantien enthält.

16. Arzneimittel nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Cytostaticum handelt.

17. Pflanzenschutzmittel in der Landwirtschaft und/oder Forstwirtschaft und/oder im Gartenbau, das mindestens eine der in den Ansprüchen 1 bis 8 beschriebenen Verbindungen und gegebenenfalls übliche Träger, Verdünnungsmittel und/oder Adjuvanten enthält

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation 6 : C07F 5/02, C07D 493/04, A61K 31/425, 31/365, A01N 43/90 // (C07D 493/04, 313:00, 303:00)		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/58534 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. November 1999 (18.11.99)
 (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03159 (22) Internationales Anmeldedatum: 7. Mai 1999 (07.05.99) (30) Prioritätsdaten: 198 20 599.6 8. Mai 1998 (08.05.98) DE		 (81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
 (71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBF) [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): HOEFLER, Gerhard [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). LEIBOLD, Thomas [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). (74) Anwälte: BOETERS, Hans, D. usw.; Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).		 Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe- richts: 13. Januar 2000 (13.01.00)	
 (54) Title: EPOTHILONE DERIVATIVES, A METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND THEIR USE (54) Bezeichnung: EPITHILONDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG (57) Abstract <p>The invention relates to epothilone derivatives, a method for the production thereof, and to their use for producing medicaments and plant protection products.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die vorliegende Erfindung betrifft Epothilonederivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Pflanzenschutzmitteln.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/03159

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6	C07F5/02	C07D493/04	A61K31/425	A61K31/365	A01N43/90
//(C07D493/04, 313:00, 303:00)					

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07F C07D A61K A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 195 42 986 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH) 22 May 1997 (1997-05-22) abstract; claims 1,9 column 8 -column 9; example 4A column 5 -column 7; examples 1A-1D	1,4-8, 15,16
X	WO 93 10121 A (CIBA GEIGY AG ;BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH (DE)) 27 May 1993 (1993-05-27) abstract; claims page 9 -page 10	4-8, 15-17

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "a" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

4 November 1999

Date of mailing of the International search report

03/12/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5018 Patentstaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Paisdor, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/03159

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>NICOLAOU K C ET AL: "DESIGNED EPOTHILONES: COMBINATORIAL SYNTHESIS, TUBULIN ASSEMBLY PROPERTIES, AND CYTOTOXIC ACTION AGAINST TAXOL RESISTANT TUMOR CELLS"</p> <p>ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, vol. 36, no. 19, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 2097-2103, XP002064441</p> <p>ISSN: 0570-0833</p> <p>page 2099 -page 2100; table 1</p>	4-8, 15, 16
X	<p>BALOG A ET AL: "TOTAL SYNTHESIS OF (-)-EPOTBILINE A"</p> <p>ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, vol. 35, no. 23/24, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 2801-2803, XP002035359</p> <p>ISSN: 0570-0833</p> <p>page 2803; examples 1,22,23</p>	4-8
X	<p>NICOLAOU, K. C. ET AL: "Total synthesis of oxazole- and cyclopropane-containing epothilone B analogs by the macrolactonization approach"</p> <p>CHEM.—EUR. J. (1997), 3(12), 1971-1986 , XP002121564</p> <p>page 1959, column 2 -page 1960, column 1; examples 2,16-18,23-26</p>	5-8
X	<p>NICOLAOU, K. C. ET AL: "Total synthesis of oxazole- and cyclopropane-containing epothilone A analogs by the olefin metathesis approach"</p> <p>CHEM.—EUR. J. (1997), 3(12), 1957-1970 , XP002121565</p> <p>page 1973, column 1; examples 2,30-32</p>	4-8
A	<p>TORRADO A ET AL: "GENERAL SYNTHESIS OF RETINOIDS AND AROTINOIDS VIA PALLADIUM-CATALYZED CROSS-COUPLING OF BORONIC ACIDS WITH ELECTROPHILES"</p> <p>SYNTHESIS, 1 March 1995 (1995-03-01), pages 285-293, XP002057741</p> <p>ISSN: 0039-7881</p> <p>the whole document</p>	2,9-14

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/03159

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PETASIS N A ET AL: "Mild conversion of alkenyl boronic acids to alkenyl halides with halosuccinimides" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 37, no. 5, 29 January 1996 (1996-01-29), page 567-570 XP004030301 ISSN: 0040-4039 abstract page 569; table 1	2,9-14
A	SCHUMMER, DIETMAR ET AL: "An improved preparation of tris(ethylenedioxyboryl)methane, a reagent for the homologation of aldehydes and ketones" TETRAHEDRON (1995), 51(41), 11219 -22 , XP002121566 cited in the application page 11220; figure	1,2,9
A	AKIRA SUZUKI: "organoborates in new synthetic reactions" ACCOUNTS OF CHEMICAL RESEARCH., vol. 15, 1981, pages 178-184, XP002121567 WASHINGTON US cited in the application the whole document	2,9-14
P,A	NICOLAU, K. C. ET AL: "Total synthesis of epothilone E and analogs with modified side chains through the Stille coupling reaction" ANGEW. CHEM., INT. ED. (1998), 37(1/2), 84-87 , XP002121568 cited in the application page 86, column 1; figure 2 page 86 -page 87; figure 4; examples 3A-3K,1; table 1 page 84, column 2; figure 1	3,4,12
P,X		5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/03159

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
DE 19542986 A	22-05-1997	WO	9719086 A		29-05-1997
		EP	0873341 A		28-10-1998
		EP	0903348 A		24-03-1999
WO 9310121 A	27-05-1993	DE	4138042 A		27-05-1993
		AU	2943792 A		15-06-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/03159

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 C07F5/02 C07D493/04 A61K31/425 A61K31/365 A01N43/90 //(C07D493/04, 313:00, 303:00)					
--	--	--	--	--	--

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestpräzisstoffs (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07F C07D A61K A01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestpräzisstoffs gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGEBEHNE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 195 42 986 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH) 22. Mai 1997 (1997-05-22) Zusammenfassung; Ansprüche 1, 9 Spalte 8 - Spalte 9; Beispiel 4A Spalte 5 - Spalte 7; Beispiele 1A-1D	1, 4-8, 15, 16
X	WO 93 10121 A (CIBA GEIGY AG ; BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH (DE)) 27. Mai 1993 (1993-05-27) Zusammenfassung; Ansprüche Seite 9 - Seite 10	4-8, 15-17

-/-

<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/>	Siehe Anhang Patentfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :			
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist			T Später Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist			"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besondoren Grund angegeben ist (wie ausgeführt)			"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht			"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist			

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
4. November 1999	03/12/1999
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5016 Patentamt 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Paisdor, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abzeichen

PCT/EP 99/03159

C.(Fortsetzung) ALB WESENTLICH ANGEBEHNE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	NICOLAOU K C ET AL: "DESIGNED EPOTHILONES: COMBINATORIAL SYNTHESIS, TUBULIN ASSEMBLY PROPERTIES, AND CYTOTOXIC ACTION AGAINST TAXOL-RESISTANT TUMOR CELLS" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, Bd. 36, Nr. 19, 1. Januar 1997 (1997-01-01), Seiten 2097-2103, XP002064441 ISSN: 0570-0833 Seite 2099 -Seite 2100; Tabelle 1	4-8,15, 16
X	BALOG A ET AL: "TOTAL SYNTHESIS OF (-)-EPOTBILINE A" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, Bd. 35, Nr. 23/24, 1. Januar 1996 (1996-01-01), Seiten 2801-2803, XP002035359 ISSN: 0570-0833 Seite 2803; Beispiele 1,22,23	4-8
X	NICOLAOU, K. C. ET AL: "Total synthesis of oxazole- and cyclopropane-containing epothilone B analogs by the macrolactonization approach" CHEM.—EUR. J. (1997), 3(12), 1971-1986 , XP002121564 Seite 1959, Spalte 2 -Seite 1960, Spalte 1; Beispiele 2,16-18,23-26	5-8
X	NICOLAOU, K. C. ET AL: "Total synthesis of oxazole- and cyclopropane-containing epothilone A analogs by the olefin metathesis approach" CHEM.—EUR. J. (1997), 3(12), 1957-1970 , XP002121565 Seite 1973, Spalte 1; Beispiele 2,30-32	4-8
A	TORRADO A ET AL: "GENERAL SYNTHESIS OF RETINOIDS AND AROTINOID VIA PALLADIUM -CATALYZED CROSS-COUPING OF BORONIC ACIDS WITH ELECTROPHILES" SYNTHESIS, 1. März 1995 (1995-03-01), Seiten 285-293, XP002057741 ISSN: 0039-7881 das ganze Dokument	2,9-14
	-/—	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Altenzeichen

PCT/EP 99/03159

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	PETASIS N A ET AL: "Mild conversion of alkenyl boronic acids to alkenyl halides with halosuccinimides" TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 37, Nr. 5, 29. Januar 1996 (1996-01-29), Seite 567-570 XP004030301 ISSN: 0040-4039 Zusammenfassung Seite 569; Tabelle 1	2,9-14
A	SCHUMMER, DIETMAR ET AL: "An improved preparation of tris(ethylenedioxyboryl)methane, a reagent for the homologation of aldehydes and ketones" TETRAHEDRON (1995), 51(41), 11219 -22 , XP002121566 in der Anmeldung erwähnt Seite 11220; Abbildung	1,2,9
A	AKIRA SUZUKI: "organoborates in new synthetic reactions" ACCOUNTS OF CHEMICAL RESEARCH., Bd. 15, 1981, Seiten 178-184, XP002121567 WASHINGTON US in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	2,9-14
P,A	NICOLAOU, K. C. ET AL: "Total synthesis of epothilone E and analogs with modified side chains through the Stille coupling reaction" ANGEW. CHEM., INT. ED. (1998), 37(1/2), 84-87 , XP002121568 in der Anmeldung erwähnt Seite 86, Spalte 1; Abbildung 2 Seite 86 -Seite 87; Abbildung 4; Beispiele 3A-3K,1; Tabelle 1 Seite 84, Spalte 2; Abbildung 1	3,4,12
P,X		5

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03159

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19542986 A	22-05-1997	WO	9719086 A	29-05-1997
		EP	0873341 A	28-10-1998
		EP	0903348 A	24-03-1999
WO 9310121 A	27-05-1993	DE	4138042 A	27-05-1993
		AU	2943792 A	15-06-1993

This Page Blank (uspto)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

This Page Blank (uspto)